

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

ALICE BUENO TARELHO

**CIRURGIA ONCOLÓGICA ASSOCIADA À ELETROQUIMIOTERAPIA
EM CÃO COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS: REVISÃO
DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

CAMPINAS – SP

2023

ALICE BUENO TARELHO

**CIRURGIA ONCOLÓGICA ASSOCIADA À ELETROQUIMIOTERAPIA
EM CÃO COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS: REVISÃO
DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como exigência para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária na Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Orientadora: Profa. Ma. Dra. Livia Aparecida D`Avila Bitencourt Pascoal Biazzo

PUC-CAMPINAS

2023

Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI
Gerador de fichas catalográficas da Universidade PUC-Campinas
Dados fornecidos pelo(a) autor(a).

T184c	<p>Tarelho, Alice Bueno</p> <p>Cirurgia oncológica associada à eletroquimioterapia em cão com carcinoma de células escamosas : revisão de literatura e relato de caso / Alice Bueno Tarelho. - Campinas: PUC-Campinas, 2023.</p> <p>50 f.</p> <p>Orientador: Lívia Aparecida D'Avila Bltencourt Pascoal Biazzo.</p> <p>TCC (Bacharelado em Medicina Veterinária) - , Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2023. Inclui bibliografia.</p> <p>1. Oncologia Veterinária. 2. Carcinoma de Células Escamosas . 3. Eletroquimioterapia. I. Biazzo, Lívia Aparecida D'Avila Bltencourt Pascoal. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Escola de Ciências da Vida. . III. Título.</p>
-------	--

FOLHA DE APROVAÇÃO

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

Alice Bueno Tarelho

**Cirurgia oncológica associada à eletroquimioterapia em cão com carcinoma de células
escamosas: revisão de literatura e relato de caso**

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito para obtenção do grau de Bacharel no Curso de Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUC-Campinas, pela banca examinadora:

Profa. Dra. Lívia Aparecida D’Avilla Bitencourt Pascoal Biazso
Faculdade de Medicina Veterinária – PUC-Campinas
Orientadora

Profa. Dra. Michele Andrade de Barros
Medicina Veterinária – PUC-Campinas
Membro da Banca Examinadora

Ma. Cristiane Padrin Caldeira Guena
Medicina Veterinária
Membro da Banca Examinadora

CAMPINAS – SP

2023

DEDICATÓRIA

A todos os animais que, mesmo sem palavras,
nos ensinam o que o verdadeiro amor significa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha querida orientadora, Livia Bitencourt, por sua orientação, conhecimento e dedicação. Obrigada por me inspirar e me guiar ao longo deste trabalho e de todas as suas aulas, aumentando minha paixão pela cirurgia.

Aos meus admirados professores, minha maior inspiração, obrigada por dedicarem suas vidas ao ensino. Em especial, à Profa. Michele Barros, pela sua ajuda com o caso relatado neste trabalho, por todo seu apoio ao longo do curso, e por despertar em mim a paixão pela neurologia, à Profa. Danielle Baccarelli, por seus puxões de orelha e por aumentar meu amor pela cirurgia e anatomia, à Profa. Diana Costa, por me encantar na pesquisa, e à Profa. Paula Guimarães, por despertar meu lado professora nas excelentes monitorias. Seus ensinamentos e conhecimentos são os bens mais valiosos que eu poderia ter e que carregarei comigo por toda minha carreira.

Agradeço ao Hospital Veterinário da PUC-Campinas e aos funcionários, pessoas incríveis e indispensáveis em nossa formação.

Agradeço aos meus pais, Sônia e Luiz, que tornaram meu sonho de infância possível: ser médica veterinária. Sem o apoio e incentivo de vocês, isso não seria possível e por isso e por toda minha jornada de vida até aqui, sou infinitamente grata.

Ao meu namorado, Emerson, obrigada por ser a pessoa mais incrível e gentil do mundo e me permitir amar e ser amada, me apoiar em todos meus momentos de dificuldade e os de conquistas também. Você me mostrou a possibilidade de um novo mundo, uma nova vida, um novo amor e a isso sou eternamente grata.

Ao meu fiel grupo de amigos “Mafagóticos”, agradeço o apoio e admiração de vocês com a minha nova jornada, mas muito mais do que isso, agradeço por serem meus melhores amigos e as pessoas mais especiais que eu poderia ter. Em especial, à Renata Pires, minha eterna companheira para todos os momentos, não conseguiria sem você, obrigada.

Às minhas queridas amigas de sala, agradeço o companheirismo, as risadas e a união em todos os nossos momentos difíceis e também nos momentos de pura alegria e descontração. Períodos difíceis da vida e da faculdade se tornaram muito mais divertidos, graças a vocês.

Às minhas cachorrinhas, Amora e Lilica, agradeço por me mostrarem o que o amor incondicional significa. Obrigada, Lilica, por despertar meu sonho de infância de ser veterinária e por acompanhar minha trajetória mesmo não estando mais neste mundo físico. Obrigada, Amora, por me ensinar a ser uma mãe de pet melhor e me mostrar que é possível haver educação e criação positiva. Vocês são as melhores filhas de quatro patas que eu poderia ter.

Por fim, agradeço à Aruska e sua mãe humana Bárbara, que infelizmente já não estão mais neste plano. Vocês eram seres iluminados e tinham um vínculo lindo de se observar. Espero que estejam brincando e aproveitando muito seu tempo juntas no pós vida.

“O amor por todas as criaturas vivas é o mais notável atributo do ser humano.”

Charles Darwin

RESUMO

O Carcinoma de Células Escamosas (CCE) é um dos mais frequentes tipos de câncer de pele e não é considerado um tumor agressivo, devido seu comportamento biológico de baixas taxas metastáticas. A abordagem terapêutica mais efetiva e utilizada é a exérese cirúrgica das lesões, podendo ser associada a Eletroquimioterapia (EQT) transoperatória, um tratamento oncológico local que combina fármacos quimioterápicos antineoplásicos com pulsos elétricos de eletroporação. O presente trabalho dispõe de uma revisão bibliográfica acerca do Carcinoma de Células Escamosas, com ênfase na abordagem terapêutica de cirurgia oncológica e terapia adjunta de Eletroquimioterapia, bem como relata um caso clínico e cirúrgico de associação da EQT com cirurgia oncológica como abordagem terapêutica em um canino, Dálmata, de 9 anos de idade, diagnosticado com CCE na Clínica Veterinária da PUC-Campinas. O paciente deste relato obteve sucesso terapêutico nas áreas onde a EQT foi combinada à remoção cirúrgica das lesões, no entanto, apresentou diversas novas lesões em tecidos antes saudáveis por repetida exposição solar, considerado importante fator oncoacelereador. Além disso, a cadela apresentou uma neoformação intra-abdominal, em região hipogástrica, de provável origem metastática. Com a progressão da doença oncológica, o animal veio a óbito após 273 dias do primeiro atendimento no local.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de pele. Carcinoma Espinocelular. Neoplasia. Oncologia. Quimioterapia.

ABSTRACT

Squamous Cell Carcinoma (SCC) is one of the most common types of skin cancer and is not considered an aggressive tumor, due to its biological behavior of low metastatic rates. The most effective and used therapeutic approach is the surgical exercise of the lesions, which can be associated with intraoperative Electrochemotherapy (EQT), a local oncological treatment that combines antineoplastic chemotherapy drugs with electrical electroporation pulses. The present work presents a bibliographical review on Squamous Cell Carcinoma, with emphasis on the therapeutic approach of oncological surgery and adjunctive therapy of Electrochemotherapy, as well as reporting a clinical and surgical case of the association of EQT with oncological surgery as a therapeutic approach in a canine, Dalmatian, 9 years old, published with SCC at the PUC-Campinas Veterinary Clinic. The patient in this report achieved therapeutic success in areas where EQT was combined with surgical removal of the lesions, however, he presented several new lesions in tissues before they became sensitive due to repeated sun exposure, considered an important oncoaccelerating factor. Furthermore, the dog presented an intra-abdominal neof ormation, in the hypogastric region, probably of metastatic origin. With the progression of the oncological disease, the animal died 273 days after the first treatment at the site.

KEYWORDS: Skin Cancer. Squamous Cell Carcinoma. Neoplasia. Oncology. Chemotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema demonstrando a morte e mutação celular causada pela exposição crônica à radiação UV, levando a queratose actínica, que pode então evoluir para CCE ou regredir espontaneamente, em humanos.....	16
Figura 2: Padrão de lesões comuns ao CCE em paciente canino.....	17
Figura 3: Sistema de estadiamento clínico TNM para neoplasias cutâneas.....	20
Figura 4: Sistema de estadiamento clínico para CCE.	22
Figura 5: Curva KaplanMeier mostrando a diferença de taxa de sobrevida em cães diagnosticados com melanoma em dígito, em diferentes estádios, tratados com a vacina de DNA xenogenética contra melanoma. Sistema de estadiamento proposto e adaptado a partir do estadiamento de tumorais orais.....	22
Figura 6: Representação gráfica do intervalo livre de doença de 52 animais com CCE, de acordo com a presença ou ausência de metástases.	23
Figura 7: Escala de desempenho de Karnofsky.	23
Figura 8: Exemplo de margens cirúrgicas incorretas e corretas para a excisão cirúrgica de um tumor em região subcutânea. Observar que as margens cirúrgicas profundas também devem ser respeitadas, sendo necessário remoção de fáscia e porção de musculatura no caso exemplificado.	26
Figura 9: Representação esquemática do mecanismo de ação da EQT: a) após a administração, o quimioterápico circunda a célula tumoral; b) há formação de poros após a aplicação dos pulsos elétricos e ocorre entrada das moléculas antineoplásicas na célula; c) a membrana se fecha e o quimioterápico fica aprisionado dentro da célula; d) o quimioterápico induz a morte celular.....	29
Figura 10: Representação gráfica do tempo de sobrevida de 54 animais com CCE, de acordo com modalidade de tratamento: cirurgia (n=18); cirurgia + EQT (n=26); EQT (n=10).	29
Figuras 11 e 12: Lesões cutâneas em região abdominal identificadas no primeiro atendimento. Imagens registradas no dia 17 de agosto de 2022	31
Figuras 13, 14 e 15: Lesões cutâneas em região abdominal, inguinal e vulvar no momento pré-operatório, registradas no dia 07 de outubro de 2022.	33
Figura 16: Aplicação de EQT transoperatória na região da ferida cirúrgica. Imagem registrada no dia 07 de outubro de 2022.....	34
Figura 17: Sutura e ferida cirúrgica no pós-operatório, registrada no dia 10 de outubro de 2022.....	35
Figuras 18, 19 e 20: (A1 e A2) Novas lesões cutâneas em região de membro pélvico esquerdo e virilha. (B) Ausência de recidiva de lesões em região abdominal. Imagens registradas no dia 11 de março de 2023.....	37
Figuras 21, 22, 23 e 24: (A1 e A2) Identificação das novas lesões cutâneas em região de vulva e membro pélvico esquerdo. (B1) Nova formação neoplásica em região inguinal. (B2) Registro da realização da ultrassonografia para punção aspirativa da massa intra-abdominal e novo nódulo inguinal. Imagens registradas no retorno do dia 13 de maio de 2023.....	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AST	Aspartato Aminotransferase
BID	duas vezes ao dia
bpm	batimentos por minuto
CAAF	Citologia por Aspiração por Agulha Fina
CCE	Carcinoma de Células Escamosas
cm	centímetros
EQT	Eletroquimioterapia
FA	Fosfatase Alcalina
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
g	gramas
Kg	quilogramas
mg	miligramas
PAS	Pressão Arterial Sistólica
pH	potencial Hidrogeniônico
PUC	Pontifícia Universidade Católica
QID	quatro vezes ao dia
SC	Subcutâneo
SID	uma vez ao dia
TNM	Tamanho do tumor; infiltração em Linfonodos; Metástase à distância
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
2.1. COLETA DE DADOS PARA REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.2. RELATO DE CASO.....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1. ASPECTOS CLÍNICOS DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.....	15
3.1.1. INCIDÊNCIA E PREDISPOSIÇÃO DO CCE.....	15
3.1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DO CCE.....	16
3.1.3. ESTADIAMENTO DO CCE.....	19
3.1.4. PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO E PROGNÓSTICO PARA O CCE.....	21
3.2. CIRURGIA ONCOLÓGICA.....	24
3.3. ELETROQUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À CIRURGIA ONCOLÓGICA.....	27
4. RELATO DE CASO.....	30
5. DISCUSSÃO.....	39
6. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

Com o avanço da medicina veterinária ao longo das décadas, a longevidade de animais domésticos e, principalmente dos animais de estimação, vem se tornando uma realidade cada vez mais presente na rotina clínica do médico veterinário. A preocupação com o envelhecimento e com suas consequências e implicações trazem a foco a medicina do envelhecimento e a medicina preventiva; dentre as diversas doenças do envelhecimento, o câncer tem alta casuística, aumento em sua incidência e importante impacto na medicina veterinária uma vez que é considerado o principal responsável por morbidade e mortalidade de cães e gatos idosos (DAGLI, 2015).

A oncologia surge como um dos principais campos contemplando as doenças relacionadas a longevidade, com destaque à importância da identificação e diagnóstico precoce do câncer, bem como o estudo e aprimoramento de novas possibilidades terapêuticas que permitem maior longevidade e qualidade de vida aos pacientes (DALECK & DE NARDI, 2016).

Neoplasias cutâneas ou de pele são aquelas que se originam das três camadas germinativas: ectoderme, mesoderme e endoderme. Quando esses tumores originários de células epiteliais atingem seu aspecto maligno, estes são denominados de carcinomas e, quando há produção de células escamosas a partir da neoplasia epitelial, recebem a denominação “escamosa” (DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016). O Carcinoma de Células Escamosas (CCE), também chamado de carcinoma espinocelular ou ainda carcinoma epidermoide, é, portanto, uma neoplasia cutânea maligna com origem nas células escamosas ou queratinócitos da epiderme.

O CCE é de ocorrência frequente em cães e gatos (DALECK & DE NARDI, 2016) e é classificada como a neoplasia de pele mais comum em cães por alguns autores (DOS ANJOS et al., 2019) ou a segunda mais comum em outros trabalhos (CUNHA et al., 2023; DAGLI, 2015), podendo haver diferença de incidência e casuística a depender da região geográfica (DOS ANJOS et al., 2019). É considerado pela literatura (CUNHA et al., 2023; DOS ANJOS et al., 2019; SCHNEIDER, 2020) um tumor com baixa incidência metastática (em média 13%), porém com alto potencial de invasão e destruição tecidual local, principalmente em derme e tecido subcutâneo adjacente. As principais regiões acometidas por metástases são linfonodos regionais, ossos e pulmão (MINESHIGE et al., 2018).

Segundo o “sistema TNM” de estadiamento tumoral, o CCE não é considerado um tumor altamente agressivo, devido seu comportamento biológico de baixas taxas de metástases. Em vista disso, a abordagem terapêutica localizada é possível e recomendada, sendo a cirurgia

oncológica o tratamento mais utilizado e mais efetivo (CUNHA et al., 2023). O tratamento oncológico na medicina veterinária pode ou não visar a cura (de acordo com o comportamento biológico e estadiamento da neoplasia) e possui como principal objetivo a promoção de maior tempo de sobrevida possível preservando-se a todo momento a qualidade de vida do paciente. A escolha da abordagem terapêutica pode ser baseada em inúmeros fatores, tais como tipo da neoplasia, estado clínico do paciente, estadiamento tumoral, objetivos do tratamento, condições financeiras do tutor, entre outros (DAGLI, 2015).

A cirurgia veterinária vem tendo grande evolução ao longo dos anos e as novas técnicas cirúrgicas, como técnicas minimamente invasivas, criocirurgia, eletrocirurgia e técnicas de reconstrução, permitem aumento da sobrevida e redução da morbidade de pacientes oncológicos. A cirurgia oncológica, comparada a outras modalidades terapêuticas, é uma das possibilidades de tratamento que pode proporcionar de cura, além de não ser carcinogênica, imunossupressiva ou toxêmica (DAGLI, 2015). No entanto, o uso de terapias adjuntas ao tratamento cirúrgico possibilita melhores resoluções terapêuticas, uma vez que possibilitam agir nas desvantagens do tratamento cirúrgico, complementando-o. Alguns exemplos de terapias adjuntas são: quimioterapia, eletroquimioterapia, radioterapia e eletroterapia (CUNHA et al., 2023; DAGLI, 2015).

A Eletroquimioterapia (EQT) é uma nova modalidade terapêutica oncológica, sendo padronizada em 2006 sob coordenação do Dr. Mir (DAGLI, 2015) e pode ser definida como um tratamento oncológico local que combina fármacos quimioterápicos antineoplásicos com pulsos elétricos de eletroporação. A técnica vem ganhando grande visibilidade na medicina veterinária, em vista de suas vantagens em relação à técnica de quimioterapia solitária, como facilidade de administração, eficácia, baixa morbidade, relativo baixo custo, segurança e menor taxa de efeitos colaterais de quimioterápicos. A EQT pode ser realizada como terapia única ou em associação cirúrgica, com possibilidade de aplicação pré-operatória, transoperatória e pós-operatória. (CUNHA et al., 2023; SPUGNINI & BALDI, 2019).

A associação das técnicas de cirurgia oncológica e EQT ainda é pouco divulgada e utilizada em relação a outras abordagens terapêuticas mais tradicionais, como a quimioterapia, visto que possui estudos e discussões muito recentes na literatura. Além disso, há poucas publicações a respeito do CCE em relação a características clínicas e conclusão de casos. No entanto, há grande potencial de eficácia terapêutica na literatura já publicada, fazendo-se importante a continuação do estudo acerca do tema (WILLCOX et al., 2019).

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica a respeito de abordagens terapêuticas disponíveis ao tratamento do CCE, em específico as técnicas cirúrgicas

oncológicas associadas à eletroquimioterapia transoperatória; bem como relatar um caso clínico e cirúrgico acompanhado na Clínica Veterinária da PUC-Campinas de um paciente canino diagnosticado com CCE e tratado com cirurgia oncológica associada a EQT; efetuando ampla discussão a respeito das abordagens terapêuticas utilizadas no caso comparando com a literatura atual.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como um relato de caso e estudo de revisão bibliográfica com finalidade de descrever um caso clínico e cirúrgico de CCE em um canino, relacionando os achados clínicos com os estudos bibliográficos publicados na literatura atual, relevante para a Oncologia Veterinária e Cirurgia Oncológica Veterinária.

2.1. COLETA DE DADOS PARA REVISÃO DE LITERATURA

A fundamentação teórica para o trabalho ocorreu por meio de pesquisa e leitura de artigos, dissertações e teses através de consulta nas seguintes bases de dados: *PubMed*, Google Acadêmico e revistas e jornais da área de Medicina Veterinária. Foram selecionados apenas trabalhos nas línguas inglesa e portuguesa, publicados a partir de 2015. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave para as buscas: carcinoma espinocelular, carcinoma de células escamosas, carcinoma cutâneo de células escamosas, cirurgia oncológica, cirurgia reconstrutiva, eletroquimioterapia, cão. Foram consultados também livros relevantes da Medicina Veterinária, nas áreas de Oncologia de Cães e Gatos, Cirurgia Veterinária e Cirurgia Reconstrutiva.

2.2. RELATO DE CASO

Após a revisão bibliográfica acerca do tema deste trabalho, foi realizado o relato de um caso clínico e cirúrgico de um animal da espécie canina, fêmea, da raça dálmata, com 9 anos de idade, atendido na Clínica Veterinária da PUC-Campinas. O paciente teve o diagnóstico de Carcinoma de Células Escamosas e foi submetido ao tratamento cirúrgico associado à eletroquimioterapia no transoperatório.

A tutora do animal autorizou a publicação deste caso clínico e das imagens, como forma de divulgação dos resultados obtidos e fonte de estudos aos médicos veterinários e estudantes de Medicina Veterinária que terão acesso a este documento. Este relato de caso clínico inclui a documentação fotográfica da evolução clínica e pós-cirúrgica do animal, bem como a descrição dos atendimentos, tratamentos e exames complementares realizados ao longo do atendimento do paciente.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. ASPECTOS CLÍNICOS DO CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

3.1.1. INCIDÊNCIA E PREDISPOSIÇÃO DO CCE

Câncer é a nomenclatura utilizada para indicar qualquer neoplasia de natureza maligna, podendo ser classificado como uma doença genética e epigenética, de caráter multifatorial, uma vez que seu desenvolvimento depende de fatores genéticos, como mutações hereditárias ou mutações esporádicas, e de fatores externos, considerados fatores carcinogênicos (DALECK & DE NARDI, 2016). Assim, seu desenvolvimento pode ser estimulado por diversos fatores ambientais, como agentes físicos, biológicos e químicos, havendo uma ampla variedade de agentes mutagênicos e possivelmente carcinogênicos, que podem estar presentes em solo, ar, água, alimento, objetos e entre outros (DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016).

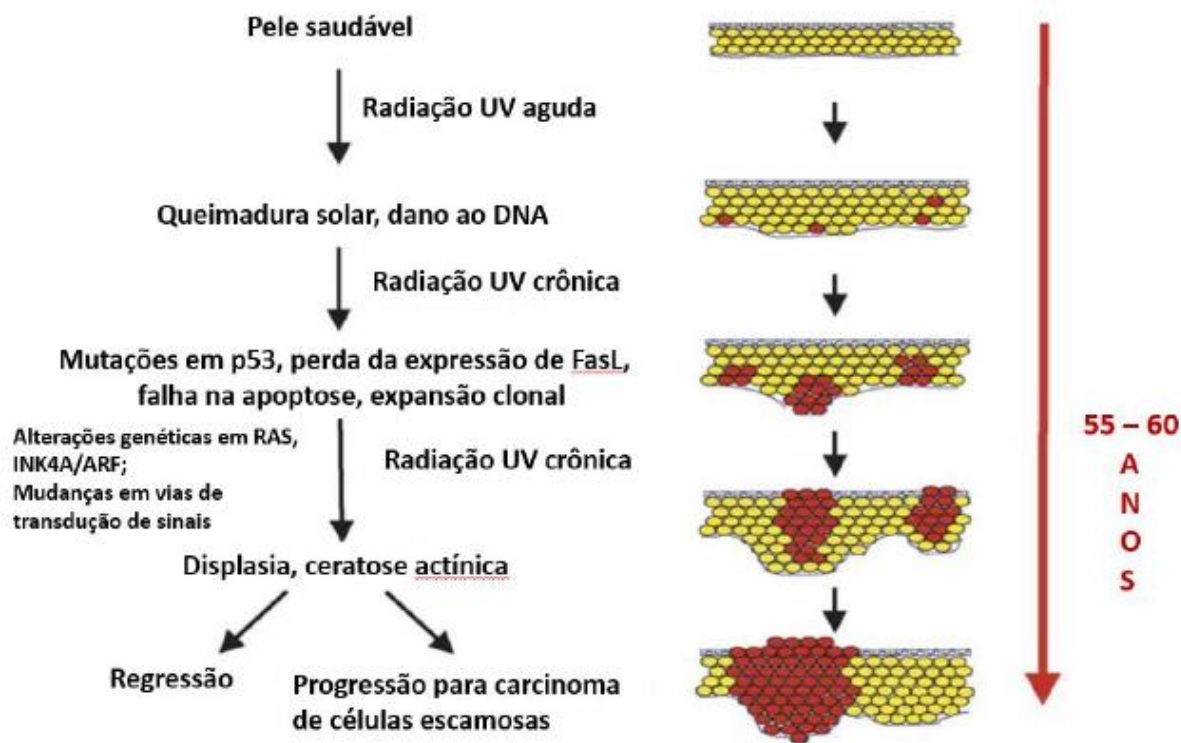
O CCE representa doença de alta relevância na clínica médica e cirúrgica veterinária de pequenos animais, uma vez que possui alta incidência, correspondendo por volta de 10% de todos os tumores de pele. Possui maior incidência em animais idosos, com idade média de 6 a 10 anos de idade (mais acentuado aos 8 a 9 anos) e animais que possuem frequente exposição à luz solar, com áreas de pele e pelos claros ou áreas com ausência de pelagem (MEUTEN, 2002; WILLCOX et al., 2019).

A etiologia do CCE ainda não foi completamente elucidada, porém acredita-se estar principalmente relacionada à exposição crônica à radiação solar UV. No entanto, outros fatores podem estar associados a origem desta neoplasia, como infecções por papilomavírus oncogênicos, queimaduras, lesões prévias de origem não maligna, doenças inflamatórias crônicas, imunossupressão, doenças que causam despigmentação (como pênfigo eritematoso, vitiligo e lúpus eritematoso discoide) (DALECK & DE NARDI, 2016; DOS ANJOS et al., 2019).

Além disso, o CCE tem alta relação com a queratose actínica, que são lesões causadas por exposição crônica e dano celular à radiação solar (Figura 1), sendo que 80% dos casos de CCE em humanos são derivados de queratose actínica prévia (DALECK & DE NARDI, 2016; DOS ANJOS et al., 2019). Segundo Willcox et al. (2019), não há estudos suficientes comparando populações caninas que desenvolveram CCE com e sem influência da radiação solar, sendo que apenas uma pequena parcela de relatos de caso e relatos em série descrevem CCE cutânea com confirmação histológica de indução por radiação solar. Em animais com áreas de pele e pelos claros, em que o CCE se apresenta de forma multifocal, associa-se sua etiologia diretamente com a exposição solar dessas áreas, que causam dano tecidual e queratose

actínica previamente ao desenvolvimento da neoplasia, e subsequente recidiva local e em áreas adjacentes de coloração clara (WILLCOX et al., 2019).

Figura 1: Esquema demonstrando a morte e mutação celular causada pela exposição crônica à radiação UV, levando a queratose actínica, que pode então evoluir para CCE ou regredir espontaneamente, em humanos.



Fonte: TROSKO & TAI (2006).

Os trabalhos na literatura não apontam predisposição sexual para esta neoformação (DALECK & DE NARDI, 2016), no entanto há uma maior prevalência em algumas raças, como Dálmatas, Boxers, Bull Terriers, Beagles, Elkhound Norueguês, Basset Hounds e Pointers (WILLCOX et al., 2019). Além disso, há risco aumentado de desenvolvimento do CCE em animais com áreas de pelo e pele despigmentadas e de pelo curto, mais prevalente em regiões como face, orelhas, narinas, periocular e ao longo do ventre e flanco (CUNHA et al., 2023; DALECK & DE NARDI, 2016; WILLCOX et al., 2019).

3.1.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO DO CCE

As manifestações clínicas e o padrão de distribuição de lesões de animais com CCE podem variar a depender da incidência solar regional do local onde o animal permanece, o tempo à exposição solar e o local anatômico das lesões, porém a principal manifestação clínica relacionada ao CCE são as lesões cutâneas, que podem se apresentar como eritemas intensos, associados ou não com descamação, hipotricose ou alopecia, além de comumente se

manifestarem como erosões, ulcerações e hemorragias cutâneas (Figura 2) (DALECK & DE NARDI, 2016). Normalmente as lesões se desenvolvem a partir de eritema, edema e descamação locais, seguidos por formação de crostas, descamação e espessamento da epiderme com subsequente ulceração da lesão (MEUTEN, 2002).

Figura 2: Padrão de lesões comuns ao CCE em paciente canino.



Fonte: CUNHA (2021).

O padrão de distribuição de lesões é semelhante ao da queratose actínica, sendo mais observado nos cães em região de pálpebras, plano nasal, abdômen, tórax ventral e parte medial de membros pélvicos. Em vista de sua característica invasiva local, comumente promovem deformações anatômicas das regiões afetadas, como nas pinas, focinho, pálpebras e vagina (DALECK & DE NARDI, 2016). Animais com CCE associado a lesão actínica proveniente de exposição solar comumente possuem manifestação dos tumores de forma menos discreta e de forma multifocal (WILLCOX et al., 2019).

Em contraste, segundo outros autores, como Akhtardanesh, Vosough e Mahani (2022) e Meuten (2002), o CCE normalmente se manifesta como uma única lesão solitária em apenas um local anatômico, sendo a forma multicêntrica da doença, com duas ou mais lesões espalhas em múltiplas regiões anatômicas, e não associada a extensa exposição solar, considerada extremamente rara em cães.

Outras manifestações clínicas associadas ao CCE incluem infecções bacterianas secundárias, lesões purulentas e/ou exsudativas, conjuntivite (quando há acometimento das

pálpebras), epistaxe e espirros (quando há acometimento de plano nasal), prurido das lesões, dor, apatia, entre outros (MEUTEN, 2002). Além dessas, outras manifestações sistêmicas podem estar relacionadas a tumores, de forma paraneoplásica, embora síndromes paraneoplásicas não ocorram com frequência em associação ao CCE, como alterações hematológicas (anemia, trombocitopenia, leucocitose neutrofílica, coagulação intravascular disseminada, hipergamaglobulinemia), alterações endócrinas (hipercalcemia, hipoglicemia), alterações neurológicas (*miastenia gravis*, neuropatia periférica), alterações cutâneas (alopecia, dermatofibrose nodular), e outras (caquexia, osteopatia hipertrófica, febre) (DAGLI, 2015).

Com o objetivo de tornar as terapias oncológicas mais eficientes, promovendo maior sucesso no tratamento do paciente oncológico, o diagnóstico precoce é a principal ferramenta para a possibilidade de tratamento efetivo e até curativo das neoplasias (DAGLI, 2015).

O diagnóstico da neoplasia se dá através de exame físico detalhado, testes laboratoriais e exames de imagem. O principal método diagnóstico para o CCE são os exames citopatológico e histopatológico. O exame citológico é realizado pelo método de citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e é considerado um exame de triagem, que identifica as características citomorfológicas das células coletadas na amostra, permite rápida avaliação da amostra e possui coleta menos invasiva quando comparada à realização de biópsias. Este pode ser realizado no momento da consulta, durante o exame físico, e não necessita de sedação ou anestesia de qualquer tipo. No entanto, o exame citológico não é realizado para graduação de CCE em vista de algumas limitações importantes, como a dificuldade na habilidade para se obter amostra satisfatória e com suficiente celularidade para adequada avaliação, o que pode variar de acordo com o tipo de neoplasia, o local anatômico e a técnica de coleta; além da escassez de estudos de validação na Medicina Veterinária (DALECK & DE NARDI, 2016). Já o exame histopatológico, considerado o padrão ouro para diagnóstico, é realizado através de biópsia (fragmento do tecido neoplásico), que pode ser coletada antes, durante ou após cirurgia oncológica de forma incisional ou excisional. O histopatológico fornece informações a respeito do tipo celular primariamente envolvido, a malignidade e a arquitetura tecidual sendo responsável por fornecer o diagnóstico definitivo da neoplasia (DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016).

A neoplasia deve ser classificada quanto ao grau de diferenciação histológica ao exame histopatológico, que varia de Gx a G4: (Gx) grau de diferenciação não pode ser avaliado; (G1) bem diferenciado; (G2) moderadamente diferenciado; (G3) pouco diferenciado; (G4) indiferenciado; sendo G1 melhor e G4 pior prognóstico em relação à classificação histológica (DALECK & DE NARDI, 2016).

Além destes, outros exames laboratoriais são importantes para o diagnóstico e a avaliação geral do paciente oncológico, como exames hematológicos (que podem revelar anemia, eritrocitose, leucocitose, neutrofilia, eosinofilia e trombocitopenia), exames bioquímicos (capazes de identificar alterações sistêmicas e avaliar funções renal, hepática e eletrolíticas), exames de imagem (importantes na identificação, localização e mensuração dos tumores primários e metástases, principalmente por meio de ultrassonografia abdominal e radiografia torácica) (DAGLI, 2015).

3.1.3. ESTADIAMENTO DO CCE

O estadiamento da neoplasia possui importância para determinar parâmetros prognósticos, estabelecer planejamento terapêutico e estabelecer acompanhamento clínico do paciente. Além disso, a partir do estadiamento é possível definir a extensão, disseminação e gravidade da neoplasia, sendo avaliados por meio de extensão anatômica dos tumores e o comprometimento do organismo frente a invasão neoplásica (infiltração e disseminação do câncer). Desse modo, os objetivos do estadiamento do câncer são: seleção terapêutica e previsão de complicações; obtenção de informações sobre o comportamento biológico do tumor; determinação de prognóstico; e padronização e investigação na área da oncologia (importante para pesquisas e publicações) (DALECK & DE NARDI, 2016).

O sistema de estadiamento TNM é o indicado para o CCE, que leva em consideração o comportamento biológico da neoplasia, sendo as características avaliadas: tamanho do tumor (T), infiltração em linfonodos regionais (N), e metástase à distância (M). O tamanho e dimensão do tumor primário podem ser mensurados por paquímetro, no caso de lesões de CCE, e tem possibilidade de indicar comportamento menos ou mais agressivo. O acometimento de linfonodos regionais é um evento comum em carcinomas e estas estruturas devem ser avaliadas no exame físico quanto a tamanho, formato, textura e mobilidade para a indicação de suspeita de acometimento dos linfonodos, que podem ser avaliados posteriormente por exame histopatológico para confirmação de infiltração neoplásica. A avaliação de metástases é feita a partir do reconhecimento de acometimento neoplásico em órgãos distantes do tumor primário (como baço, fígado, pulmão, coração, rins, cérebro e ossos), geralmente realizada a partir de exames de imagem, como ultrassonografia, radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética; e confirmado através de exame histopatológico dessas formações neoplásicas (DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016).

O estadiamento, portanto, é determinado por meio de escala numérica com o objetivo de estimar o grau de acometimento do paciente oncológico, como exemplificado na Figura 3 abaixo.

Figura 3: Sistema de estadiamento clínico TNM para neoplasias cutâneas.

Sistema de estadiamento clínico TNM de neoplasias cutâneas de origem epidérmica ou dérmica de cães e gatos	
T	Tumor primário
T_{is}	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasivo)
T₀	Sem evidência da neoplasia
T₁	< 2 cm de diâmetro, superficial, exofítica
T₂	2 a 5 cm de diâmetro ou com mínima invasão tecidual
T₃	> 5 cm de diâmetro ou com invasão tecidual
T₄	Tumor invadindo outras estruturas como fáscia muscular, osso, cartilagem
N	Linfonodo regional
N₀	Sem envolvimento de linfonodo regional
N₁	Linfonodo ipsilateral móvel N _{1a} : sem células neoplásicas N _{1b} : com células neoplásicas
N₂	Linfonodo ipsilateral ou contralateral móvel N _{2a} : sem células neoplásicas N _{2b} : com células neoplásicas
N₃	Linfonodos aderidos
M	Metástase a distância
M₀	Sem evidência de metástase a distância
M₁	Metástase a distância detectada

Fonte: Adaptado de DAGLI (2015).

Cunha et al. (2023) cita o método de estadiamento proposto por Bukhari et al. para CCE humano, levando em consideração os parâmetros propostos no sistema TNM, classificando o câncer em estágios de 0 a IV, como demonstrado na Figura 4.

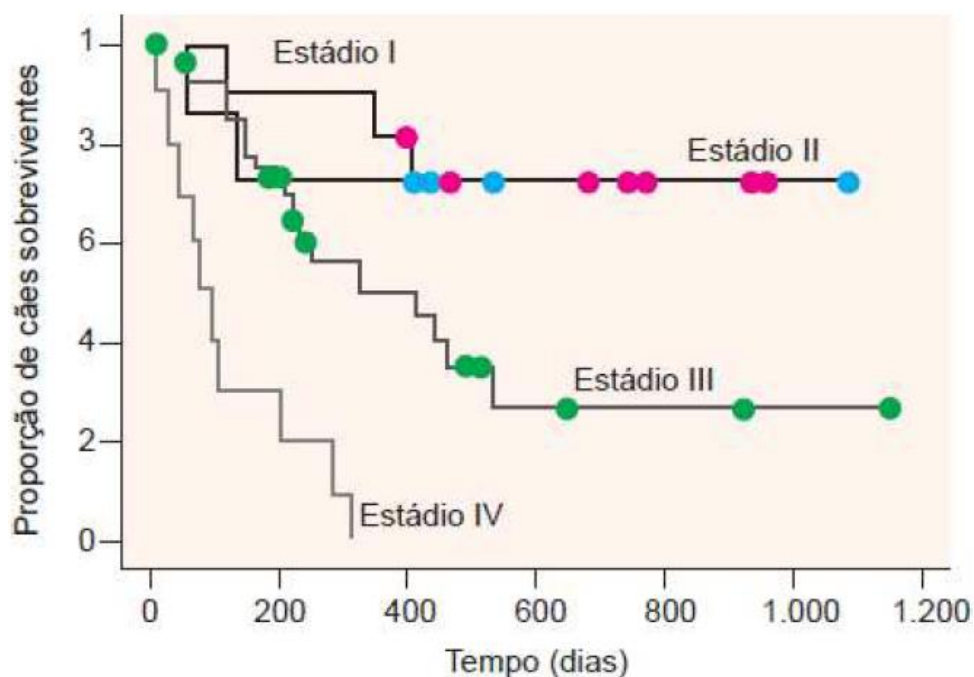
Figura 4: Sistema de estadiamento clínico para CCE.

Estadiamento clínico para CCE			
Estadiamento	Tamanho do Tumor primário	Acometimento de Linfonodos	Metástases a distância
0	T _{is}	N ₀	M ₀
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂ ou T ₃	N ₀	M ₀
III a	T ₄	N ₀	M ₀
III b	Qualquer T	N ₁	M ₀
IV	Qualquer T	Qualquer N	M ₁

Fonte: Adaptado de CUNHA et al. (2023).

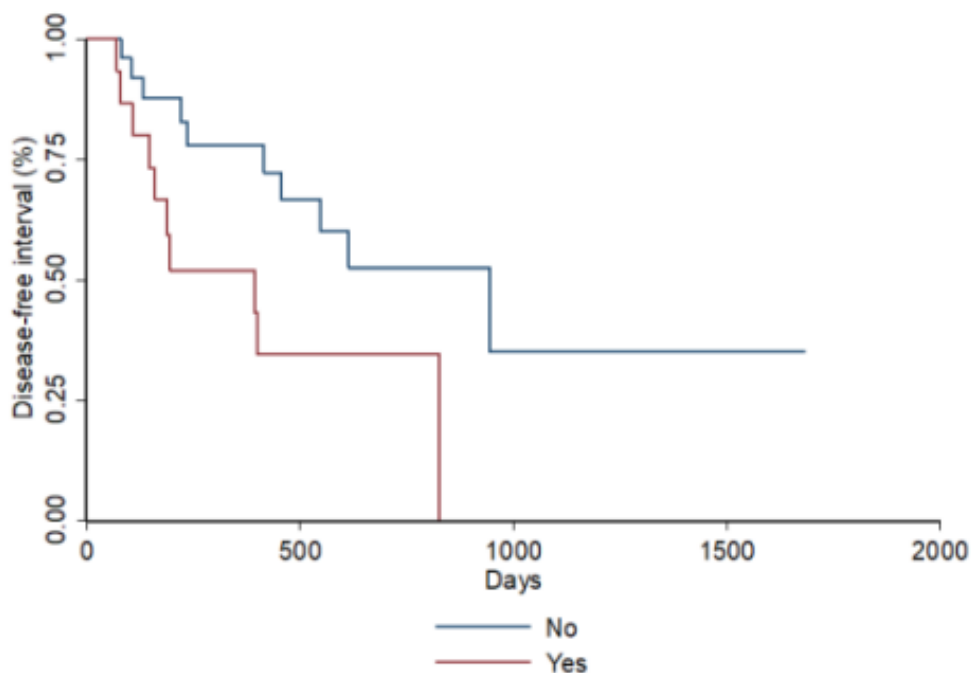
A partir do estadiamento TNM, é possível selecionar as melhores opções de abordagens terapêuticas, principalmente as adjuvantes ao procedimento cirúrgico (como opção de quimioterapia pós-cirúrgica em casos de metástase) e estimar sobrevida dos pacientes e prognóstico, como demonstrado nas Figuras 5 e 6 abaixo.

Figura 5: Curva KaplanMeier mostrando a diferença de taxa de sobrevida em cães diagnosticados com melanoma em dígito, em diferentes estágios, tratados com a vacina de DNA xenogênica contra melanoma. Sistema de estadiamento proposto e adaptado a partir do estadiamento de tumores orais.



Fonte: DALECK & DE NARDI (2016).

Figura 6: Representação gráfica do intervalo livre de doença de 52 animais com CCE, de acordo com a presença ou ausência de metástases.



Fonte: CUNHA et al. (2023).

3.1.4. PLANEJAMENTO TERAPÊUTICO E PROGNÓSTICO PARA O CCE

Com base nos parâmetros avaliados do paciente e no estadiamento do câncer, é possível definir o planejamento terapêutico adequado para cada caso. O tratamento oncológico na medicina veterinária tem por objetivo promover maior tempo de sobrevida possível e preservar qualidade de vida do paciente. Além disso, sempre que houver outras alterações sistêmicas, sejam relacionadas diretamente ou não à neoplasia, estas devem ser tratadas e corrigidas quando possível, além do manejo da dor (DAGLI, 2015). O tratamento oncológico possui natureza multidisciplinar e pode ter diferentes objetivos a depender de cada caso (DALECK & DE NARDI, 2016).

O protocolo terapêutico para o CCE possui variações, a depender de diversos fatores, como o número de lesões, extensão e região anatômica das lesões, outras alterações sistêmicas, acometimento de linfonodos ou tecidos locais, presença ou ausência de metástases, comprometimento e disponibilidade financeira do tutor, escolha individual dos médicos veterinários envolvidos, entre outros (CUNHA et al., 2023; DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016).

As opções terapêuticas para o CCE incluem retirada completa do paciente da exposição solar, uso de roupas e filtros solares, controle da inflamação através de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais e antioxidantes, hidratação da pele, ressecção cirúrgica das lesões

(que será abordada no item 3.2. deste trabalho), fototerapia, criocirurgia, quimioterapia intralesional, eletroquimioterapia (abordada no item 3.3. deste trabalho) e quimioterapia sistêmica (DALECK & DE NARDI, 2016). As opções terapêuticas devem ser amplamente discutidas junto ao tutor do paciente oncológico e estas devem sempre ter como principal objetivo o controle da doença, com preservação da qualidade de vida do animal (DAGLI, 2015).

Após o planejamento terapêutico e sua subsequente execução, é importante a realização da avaliação de desempenho dos pacientes oncológicos, que pode determinar como o câncer está progredindo e como este interfere em atividades da rotina do paciente, importante para acompanhar a resposta ao tratamento e a evolução da doença (DAGLI, 2015).

A definição do prognóstico para neoplasias depende de diversos fatores, como estadiamento TNM, classificação histológica do tumor, complicações decorrentes da neoplasia, comorbidades prévias ou relacionadas a neoplasia, índice de metástases e invasão tecidual, estado geral de saúde do paciente e resposta ao tratamento instituído (DAGLI, 2015). De maneira geral, o CCE possui comportamento biológico de crescimento lento e apresenta baixos índices metastáticos e baixo acometimento de linfonodos regionais, tendo como principal característica a invasão tecidual local (MEUTEN, 2002).

O paciente oncológico pode ser avaliado de acordo com a escala de desempenho de Karnofsky modificada por Misdorp (1987) ou pela escala proposta por Villalobos (2007), através de exame físico e detalhada conversa com o tutor. A escala de Karnofsky varia de Grau 0 a 4 (Figura 7) de acordo com a condição geral do paciente. A escala de Villalobos se baseia em 7 itens: (1) dor (*hurt*); (2) apetite (*hunger*); (3) hidratação (*hydration*); (4) higiene (*hygiene*); (5) felicidade (*hapiness*); (6) mobilidade (*mobility*); e (7) mais dias bons do que ruins (*more good days thans bad days*), que devem ser avaliados junto ao tutor e para cada item deve-se atribuir uma pontuação de 0 a 10, sendo 0 menor qualidade de vida e 10 maior qualidade de vida. A avaliação do paciente oncológico determina informações importantes sobre a qualidade de vida do animal, que podem alterar prognóstico e até mesmo conduta médica terapêutica (DAGLI, 2015).

Figura 7: Escala de desempenho de Karnofsky.

Escala de desempenho de Karnofsky modificada por Misdorp	
Grau	Condição
0	Plena atividade, vida normal sem fadiga após exercício e boa condição corporal
1	Apto para os exercícios, porém com fadiga e dispneia após muita atividade
2	Fadiga ou dispneia após exercícios moderados
3	Incapaz de praticar suas atividades rotineiras sozinho
4	Moribundo

Fonte: Adaptado de DAGLI (2015).

Além da avaliação geral de qualidade de vida, a avaliação de dor é um dos principais critérios para estimar o bem-estar do paciente oncológico. Estima-se que 30% dos pacientes com tumores apresentam dor. Apesar da dor ser um parâmetro de difícil avaliação, o exame físico, anamnese e escalas de dor comportamentais (como Glasgow e Botucatu) são ferramentas que podem ajudar na predição do nível de algia do paciente durante a consulta. Porém, é recomendada a utilização de fármacos analgésicos empiricamente, mesmo que a dor não seja identificada, uma vez que muitos pacientes possuem resposta positiva ao tratamento de analgesia, já que neoplasias cutâneas ulceradas, como o CCE, são responsáveis por causar maior sensibilidade dolorosa (DAGLI, 2015).

Outro importante fator determinante de prognóstico para o CCE é a origem anatômica e histológica do tumor, sendo que animais que tiveram o desenvolvimento neoplásico em áreas relacionadas a exposição solar possuem 450% menos chance de morte em comparação com animais em que a neoplasia se desenvolveu em áreas de pelagem e pele escuras, sem relação à exposição solar (CUNHA et al., 2023).

3.2. CIRURGIA ONCOLÓGICA

A exérese cirúrgica do tumor é a principal e mais utilizada técnica terapêutica no tratamento de neoplasias e a mais efetiva localmente, possuindo diversas vantagens como: avaliação histopatológica das margens cirúrgicas; possibilidade de exérese completa do tumor, permitindo cura; menor custo financeiro em relação a outras modalidades terapêuticas; não possui efeitos carcinogênicos, de imunossupressão ou toxicidade; e não causa resistência biológica (CUNHA et al., 2023; DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016). No entanto, a

cirurgia oncológica possui algumas desvantagens, como: impossibilidade de atuar em metástases e tecidos comprometidos por malignidade ou aderidos (principalmente nos casos de neoplasias avançadas, massas muito grandes e extensas ou múltiplas lesões, ou quando há invasão tecidual importante); desfiguração estética e funcional em cirurgias mais agressivas; e riscos de morbidade pelo procedimento anestésico e cirúrgico (DALECK & DE NARDI, 2016).

Os princípios da cirurgia oncológica se baseiam nos princípios da cirurgia geral, como uso de técnica asséptica, tricotomia ampla, preconização de técnicas atraumáticas, com parcimônia em divulsões, hemostasia adequada, reconstrução de tecidos, evitar contaminação de campo cirúrgico, entre outros. No entanto, a cirurgia oncológica se difere da cirurgia geral pois há a necessidade de consideração de fatores importantes a respeito das células neoplásicas. Deve-se evitar contaminação de instrumental e campo cirúrgico com células neoplásicas, evitando a infiltração e implantação em tecidos saudáveis. Para isso, a dissecação deve ser delicada e romba, preconizando a obtenção de margens livres de células tumorais; o objetivo do procedimento cirúrgico deve ser definido previamente e a necessidade ou não de cirurgia deve ser ponderada, bem como a possibilidade de associação com outras modalidades terapêuticas antes, durante ou após a intervenção cirúrgica. O planejamento cirúrgico deve ser meticuloso, levando em consideração tamanhos de margens cirúrgicas adequadas livres de células tumorais e cálculos para a reconstrução e fechamento dos tecidos acometidos; uso de material de sutura monofilamentar, a fim de se evitar aderência de células neoplásicas; entendimento extenso de anatomia, fisiologia, ressecção, reconstrução, comportamento biológico tumoral e alternativas ou adjuvantes à intervenção cirúrgica (DALECK & DE NARDI, 2016; WITHROW; VAIL; PAGE, 2007).

A escolha da técnica cirúrgica, tipo de cirurgia oncológica ou mesmo a necessidade de intervenção cirúrgica devem ser consideradas de acordo com diversos fatores, como objetivo do tratamento oncológico, tipo histológico da neoplasia, extensão da doença (acometimento local ou sistêmico) e estadiamento do tumor, local anatômico da lesão, condições clínicas gerais do paciente e uso ou não de terapia adjunta (WITHROW; VAIL; PAGE, 2007).

Os objetivos da abordagem cirúrgica para o tratamento oncológico incluem diagnóstico, terapia definitiva (cura), paliativismo, citorredução (permite melhor emprego de outras técnicas adjuvantes), entre outros. O planejamento cirúrgico é de extrema importância e depende dos objetivos do procedimento cirúrgico, a região anatômica do tumor, o estado geral clínico do paciente, o tipo de neoplasia, o estadiamento do tumor, entre outros. Conforme os objetivos do procedimento cirúrgico e o planejamento cirúrgico, há diversas indicações e tipos da cirurgia oncológica: (1) cirurgia profilática; (2) cirurgia diagnóstica ou para estadiamento da neoplasia;

(3) cirurgia para excisão definitiva; (4) cirurgia citorredutora da massa tumoral; (5) cirurgia paliativa; (6) cirurgia oncológica de emergência; (7) cirurgia de suporte; e (8) cirurgia de tratamento da doença metastática (DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016).

A cirurgia diagnóstica e para estadiamento tumoral é uma modalidade cirúrgica que permite o conhecimento do tipo de neoplasia e grau de desenvolvimento do tumor, auxilia no estadiamento clínico da doença e permite melhor planejamento terapêutico. A coleta cirúrgica nestes casos pode ser por CAAF ou por agulha grossa ou ainda biópsia, que consiste na excisão total ou parcial do tumor para análise histopatológica, e pode ser classificada como incisional (retirada de fragmento do tumor para análise, sem objetivo de cura) ou excisional (quando há exérese completa do tumor, em busca de potencial cura) (DAGLI, 2015; DALECK & DE NARDI, 2016).

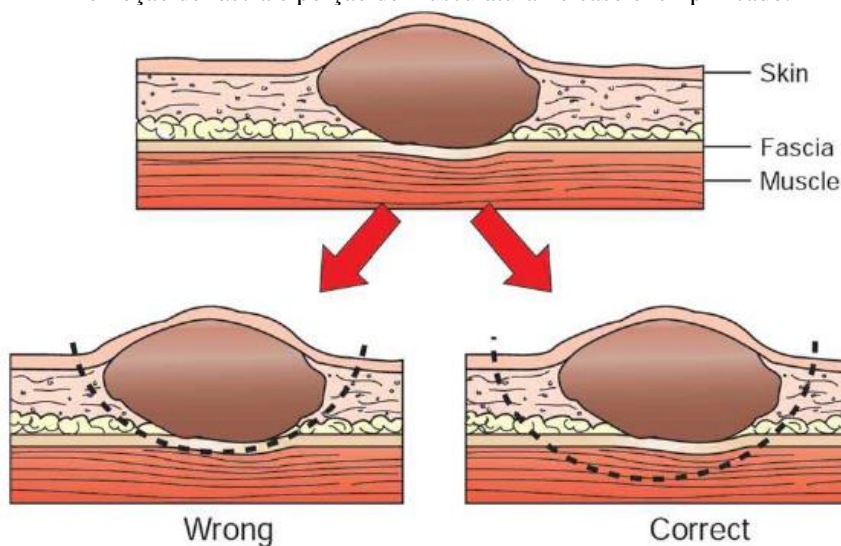
A cirurgia definitiva ou curativa consiste na excisão do tumor em sua totalidade, com objetivo de buscar a potencial cura definitiva e erradicação do câncer. Pode ser empregada em casos em que a doença não se encontra disseminada (metástases à distância) nem possui característica infiltrativa agressiva em tecidos adjacentes que não permitem exérese do tumor sem comprometimento da função anatômica (DAGLI, 2015).

A primeira excisão cirúrgica é a mais importante e com maior probabilidade de cura, devendo ser extremamente bem planejada, pois uma vez que haja recidiva, a chance de cura é consideravelmente diminuída. Se houver necessidade de segunda intervenção cirúrgica, a cicatriz e tecidos expostos no primeiro procedimento devem ser considerados contaminados e excisados completamente. A falha na primeira excisão cirúrgica (e a necessidade de segunda intervenção) é prejudicial pois há alteração da anatomia cirúrgica; dificuldade de estabelecer limites de tecido cicatricial, neoplásico e saudável; ocorrência de contrações teciduais adjacentes decorrentes de fibrosamento; necessidade de maiores ressecções; e maior possibilidade de disseminação neoplásica local e metastática (DALECK & DE NARDI, 2016).

Para que a primeira intervenção cirúrgica seja bem-sucedida, diversas ponderações devem ser consideradas: (1) A excisão deve compreender margens cirúrgicas de 2 a 3 centímetros em todas as direções (comprimento, largura e profundidade) do tumor (independentemente do tamanho do tumor ou lesão) para garantir bordas cirúrgicas sem comprometimento de células neoplásicas, que devem ser analisadas por exame histopatológico (Figura 8). (2) Sempre que possível, deve-se realizar ligaduras de vasos precoce, a fim de evitar liberação de êmbolos tumorais. (3) As lesões e massas tumorais devem ser manuseadas de forma gentil, para evitar desprendimento de células neoplásicas na ferida cirúrgica. (4) Deve-se utilizar pacotes de instrumentos estéreis separados para diferentes massas ou lesões (caso

mais que uma lesão esteja sendo excisada) e para o fechamento de tecidos saudáveis após exérese. (5) É melhor deixar uma ferida aberta sem a presença de células tumorais do que realizar fechamento da ferida com câncer residual (WITHROW; VAIL; PAGE, 2007).

Figura 8: Exemplo de margens cirúrgicas incorretas e corretas para a excisão cirúrgica de um tumor em região subcutânea. Observar que as margens cirúrgicas profundas também devem ser respeitadas, sendo necessário remoção de fáscia e porção de musculatura no caso exemplificado.



Fonte: WITHROW; VAIL; PAGE (2007).

A intervenção cirúrgica para exérese do tumor é a abordagem mais preconizada para o tratamento do CCE, podendo ser complementada ou não com terapias adjuntas, como EQT, quimioterapia ou radioterapia. No entanto, a cirurgia é controversa quando as lesões neoplásicas se encontram em áreas anatômicas de difícil ressecção, que poderiam ocasionar o comprometimento da função e estética anatômica, e complicações pós-operatórias como hemorragias difusas ou deiscência de pontos, em casos de excisões muito extensas ou acarretar margens cirúrgicas comprometidas por células neoplásicas em casos de incisões menos extensas (MARTINS et al., 2015). Além disso, é ético evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários, como em casos de pacientes em estágio terminal, com presença de metástases à distância (DALECK & DE NARDI, 2016).

A excisão das lesões neoplásicas deve compreender margens adequadas, principalmente em tumores localmente invasivos como o CCE, preferencialmente de tamanho igual ou maior que 3 centímetros. A seleção dos tecidos que serão ressecados também é importante na escolha das margens cirúrgicas. Tecidos facilmente afetados por células neoplásicas, como gordura, subcutâneo, musculatura e parênquima devem sempre ser removidos com o tumor quando possível. Já tecidos resistentes à infiltração neoplásica podem ser muitas vezes poupados nas

ressecções, como cartilagem, tendões, ligamentos, fâscias e outros tecidos densos e pobres em colágeno (FOSSUM, 2015).

Técnicas reconstrutivas são amplamente aplicadas na oncologia, quando há a necessidade de fechamento de defeitos causados por lesões ou massas extensas ou irregulares ou presença de múltiplas lesões que gerariam grandes defeitos cirúrgicos e necessidade de cicatrização por segunda intenção (DALECK & DE NARDI, 2016). As técnicas reconstrutivas podem evitar complicações relacionadas à extensão de defeitos e permitir a ressecção neoplásica com amplas margens cirúrgicas (MARITNS, 2015). É indicada quando o fechamento direto não é possível devido tensão excessiva e para evitar complicações de cicatrização por segunda intenção, e sempre deve ser realizada em tecidos viáveis e saudáveis, sem sinal de infecção ou isquemia (FOSSUM, 2015).

A remoção de linfonodos sentinelas é indicada quando a exérese do linfonodo é possível cirurgicamente e quando há evidência de comprometimento metastático, como alterações em volume, formato, consistência, mobilidade, e principalmente quando há identificação de células neoplásicas na avaliação citológica ou histopatológica do linfonodo. O acometimento neoplásico de linfonodos no CCE é de baixa ocorrência e, portanto, a linfadenectomia é pouco realizada nas cirurgias oncológicas deste tumor (DALECK & DE NARDI, 2016; MEUTEN, 2002).

Alguns cuidados no período transoperatório devem ser tomados em relação a hemostasia, minimização de espaço morto, utilização de drenos e antibioticoterapia a fim de evitar que haja complicações pós-operatórias, como seromas, hematomas e sepse. Pacientes oncológicos possuem maior risco de infecção por estarem debilitados imunologicamente, e podem ter cicatrização comprometida se o tratamento envolver terapias multimodais com uso de quimioterapia. Os cuidados pós-operatórios incluem boa analgesia, fluidoterapia caso haja necessidade, antibioticoterapia, monitoração do paciente em relação a outros sistemas, além de monitoração e avaliação das margens cirúrgicas (DALECK & DE NARDI, 2016).

3.3. ELETROQUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À CIRURGIA ONCOLÓGICA

A EQT é uma modalidade terapêutica oncológica que utiliza a combinação de drogas quimioterápicas com pulsos elétricos curtos de alta intensidade para destruir células tumorais. A técnica é baseada no princípio de eletroporação de membranas citoplasmáticas, onde a aplicação de pulsos elétricos em células pode causar uma alteração em sua membrana, aumentando a permeabilidade celular do tecido tumoral e, desse modo, permitindo e facilitando a entrada de moléculas quimioterápicas nas células tumorais, aumentando sua citotoxicidade.

Deste modo, as células neoplásicas se tornam mais suscetíveis aos efeitos das drogas quimioterápicas, aumentando a eficácia do tratamento (CEMAZAR et al., 2018; SPUGNINI & BALDI, 2019).

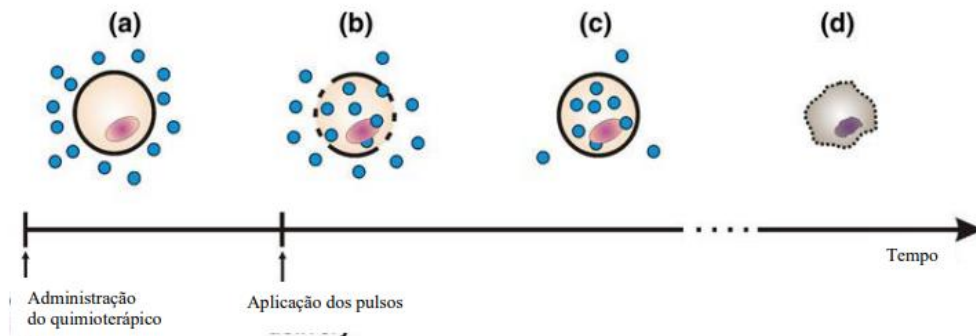
É comumente utilizada para o tratamento de tumores cutâneos, e principalmente aplicada em casos em que a cirurgia não é possível ou para aumentar a eficácia do tratamento cirúrgico, promovendo melhores margens cirúrgicas. Pode ser empregada como forma de tratamento único ou coadjuvante à cirurgia e possui algumas vantagens como ausência ou baixa ocorrência de efeitos adversos sistêmicos, baixo número de aplicações, baixo custo, alta efetividade, segurança, simplicidade de aplicação, e baixa toxicidade (CUNHA et al., 2023; DALECK & DE NARDI, 2016). A EQT pode ser aplicada no pré, pós e transcirúrgico, a depender do tamanho da lesão neoplásica, localização anatômica e estadiamento do câncer (DAGLI, 2015).

O procedimento consiste na aplicação de pulsos elétricos de alta intensidade na região do tumor, através de eletrodos de agulhas, após a administração de uma droga quimioterápica, que pode ser injetada diretamente no tumor ou de forma intravenosa. A aplicação do campo elétrico deve ser feita em 5 minutos após a administração do agente antineoplásico (DAGLI, 2015). Há diversos modelos nacionais e internacionais de eletroporadores utilizados em medicina veterinária, os quais são constituídos de uma ponteira com número variado de agulhas em sua extremidade, que permite a dispersão dos pulsos elétricos, que devem ser curtos e de alta intensidade (BRUNNER, 2016).

Os quimioterápicos mais frequentemente utilizados são a bleomicina e cisplatina, uma vez que a eletroporação permite a utilização de moléculas que não penetram ou que apresentam baixa permeabilidade pela membrana plasmática pela hidrossolubilidade ou pela ausência de sistema de transporte transmembrana (DALECK & DE NARDI, 2016). A bleomicina é a medicação padrão ouro na EQT, sendo uma droga que causa danos ao DNA das células tumorais, impedindo a sua proliferação. É potencializada em 800 a 10.000 vezes quando utilizada no método da EQT e possui menos efeitos colaterais que outras drogas quimioterápicas. Já a cisplatina é uma droga que impede a replicação do DNA das células neoplásicas, levando à sua morte. É menos utilizada na atualidade devido seus efeitos adversos (DAGLI, 2015).

Figura 9: Representação esquemática do mecanismo de ação da EQT: a) após a administração, o quimioterápico circunda a célula tumoral; b) há formação de poros após a aplicação dos pulsos elétricos e ocorre entrada das

moléculas antineoplásicas na célula; c) a membrana se fecha e o quimioterápico fica aprisionado dentro da célula; d) o quimioterápico induz a morte celular.



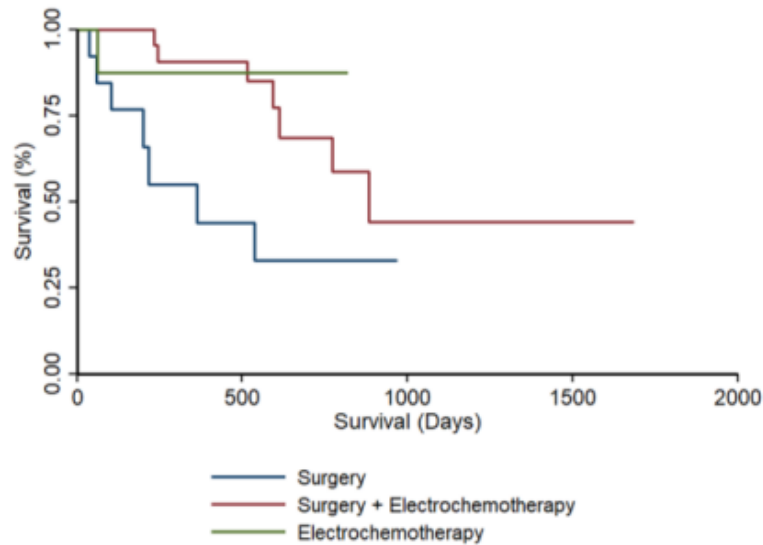
Fonte: CUNHA (2021).

Outros mecanismos acionados pela EQT que complementam o tratamento oncológico compreendem: modulação da resposta imune ao tumor por ativação da inflamação local e interrupção de aporte nutricional às células neoplásicas por vasoconstrição (DAGLI, 2015; GEHL et al., 2018; SPUGNINI & BALDI, 2019).

A EQT transoperatória tem por objetivo aumentar a eficácia do tratamento oncológico, possibilitando melhores margens cirúrgicas e possibilidade de cura, e é especialmente indicada em casos em que as margens cirúrgicas do tumor são diminuídas por dificuldades anatômicas ou para tumores cutâneos localmente invasivos, como o CCE (CUNHA, 2021), embora tumores grandes tenham menor resposta ao tratamento (CLOVER et al., 2020).

Segundo estudos como o de Cunha et al. (2023), o tratamento oncológico de cirurgia combinado à EQT pode proporcionar uma taxa de sobrevida 32% maior em comparação com a terapia cirúrgica sozinha.

Figura 10: Representação gráfica do tempo de sobrevida de 54 animais com CCE, de acordo com modalidade de tratamento: cirurgia (n=18); cirurgia + EQT (n=26); EQT (n=10).



Fonte: CUNHA et al. (2023).

Embora a EQT tenha diversos benefícios e indicações, há algumas desvantagens da técnica, como: maior custo em comparação com cirurgia e quimioterapia, devido à necessidade de um aparelho de eletroporação (embora tenha menor custo que outras técnicas de tratamento oncológico, como a radioterapia ou eletroterapia); a necessidade de profissional capacitado para realização da EQT; dor mais evidente no local de aplicação (comparado à cirurgia como modalidade única); impossibilidade de tratamento sistêmico, visto que a atuação da EQT é apenas local; prolongamento do tempo de cicatrização dos tecidos; e possibilidade de comprometer enxertos ou até mesmo técnicas de retalho, visto que o suprimento sanguíneo do leito receptor fica comprometido após a técnica (DAGLI, 2015; GEHL et al., 2018; SPUGNINI & BALDI, 2019).

4. RELATO DE CASO

No dia 17 de agosto de 2022 foi atendido na Clínica Veterinária da PUC-Campinas um paciente canino, fêmea, castrada, da raça dálmata, com 9 anos de idade, de pelagem branca e preta, pesando 27,4 Kg.

O animal veio sob a queixa de lesões ulcerativas e nodulações na pele em região abdominal, inguinal e de vulva com histórico de ovariohisterectomia e mastectomia realizadas em 2020 com o objetivo de tratamento cirúrgico para hiperplasia mamária e remoção de nodulações em topografia de mama e abdômen. Segundo a tutora, o material excisado foi enviado para avaliação histopatológica, o qual obteve resultado de CCE (o laudo não estava sob posse da tutora). Desde então, a tutora não havia retornado a atendimento veterinário para acompanhamento do caso. A tutora relatou ainda que foram realizados exames complementares de ultrassonografia abdominal e radiografia torácica, sem identificação de metástases (imagens e laudos também não estavam sob posse da tutora).

A tutora relatou neste primeiro atendimento que houve recidiva das lesões e nodulações em abdômen após dois meses da cirurgia e que o animal possuía hábito de ficar exposto ao sol e apresentar lambedura das lesões, causando importante ulceração, sangramento, dor e desconforto. Em relação aos outros sistemas, como digestório, geniturinário, cardiocirculatório, respiratório e neurológico, o paciente não apresentava nenhuma queixa; possuía vacinação e vermifugação controladas e atualizadas, segundo a tutora.

Ao exame físico, paciente possuía escore corporal 4/9 e se encontrava com os parâmetros dentro do padrão fisiológico para a espécie e sem alterações (FC, FR, auscultação cardiopulmonar, TPC, turgor de pele, coloração de mucosas, tamanho e consistência de linfonodos, palpação abdominal). À inspeção, foram identificadas 5 principais lesões, sendo 3 em abdômen, com características arredondadas, ulceradas, eritematosas e alopécicas, medindo aproximadamente 4 a 5 centímetros de diâmetro; 1 lesão similar em região inguinal/face medial de membro pélvico esquerdo, porém de coloração mais arroxeada, medindo 2 cm de diâmetro; e 1 lesão eritematosa e ulcerativa em vulva. Todas as lesões apresentaram crescimento em região de pelame e pele brancos. Os linfonodos não apresentavam nenhuma alteração quanto a forma, tamanho, temperatura, consistência e mobilidade.

Figuras 11 e 12: Lesões cutâneas em região abdominal identificadas no primeiro atendimento. Imagens registradas no dia 17 de agosto de 2022.



Fonte: Imagens cedidas pelo corpo clínico cirúrgico da Clínica Veterinária da PUC - Campinas.

Após inspeção das lesões, foi realizado de forma ambulatorial coleta de material para citologia por CAAF das lesões abdominais e inguinal e coleta de sangue para hemograma e bioquímico. Foram solicitados exames de imagem de ultrassonografia abdominal e radiografia torácica para pesquisa de metástases, dosagem sérica de cálcio fração total e ionizado e dosagem sérica de fósforo. Foi realizado tratamento ambulatorial do animal com cloridrato de tramadol na dose de 3mg/Kg e meloxicam na dose de 0,1mg/Kg com administração subcutânea

para ambos, para analgesia. Para casa, foram prescritos prednisolona na dose de 0,55mg/Kg BID por 10 dias, com objetivo de reduzir inflamação e ulceração das lesões; e dipirona na dose de 25mg/Kg BID por 7 dias, para analgesia. Foi indicado, ainda, a utilização do colar elizabetano até novas orientações.

Em relação aos resultados dos exames complementares, encontrou-se ao hemograma presença de discreta anemia normocítica normocrômica e moderada leucopenia por eosinopenia e linfopenia; ao bioquímico apenas discreta hipoalbuminemia, e hipoglobulinemia (porém sem hipoproteinemia); no exame radiográfico, não havia evidências de metástases pulmonares típicas; ao exame de ultrassonografia, havia apenas discreta perda da relação corticomedular em rins; na dosagem sérica, aumento de cálcio total; e a CAAF foi inconclusiva.

A paciente retornou para reavaliação clínica e avaliação dos resultados de exames complementares após 7 dias, na qual a tutora relatou melhora na inflamação e aparência geral das lesões após administração da prednisolona, sem quaisquer outras alterações. Ao exame físico, o animal se encontrava com os parâmetros dentro dos valores de referência (FC, temperatura, TPC, PAS, coloração de mucosas, turgor de pele, tamanho e consistência de linfonodos), exceto pela presença de taquipneia/euforia. Foi visualizado melhora moderada no aspecto das lesões, que se encontravam menos eritematosas e sanguinolentas. Foram solicitados exames complementares de urinálise para avaliação renal, novo hemograma com contagem de reticulócitos e realização de ecocardiograma e eletrocardiograma para avaliação cardíaca como triagem pré-operatória. Foi orientado manter tratamento residencial com prednisolona.

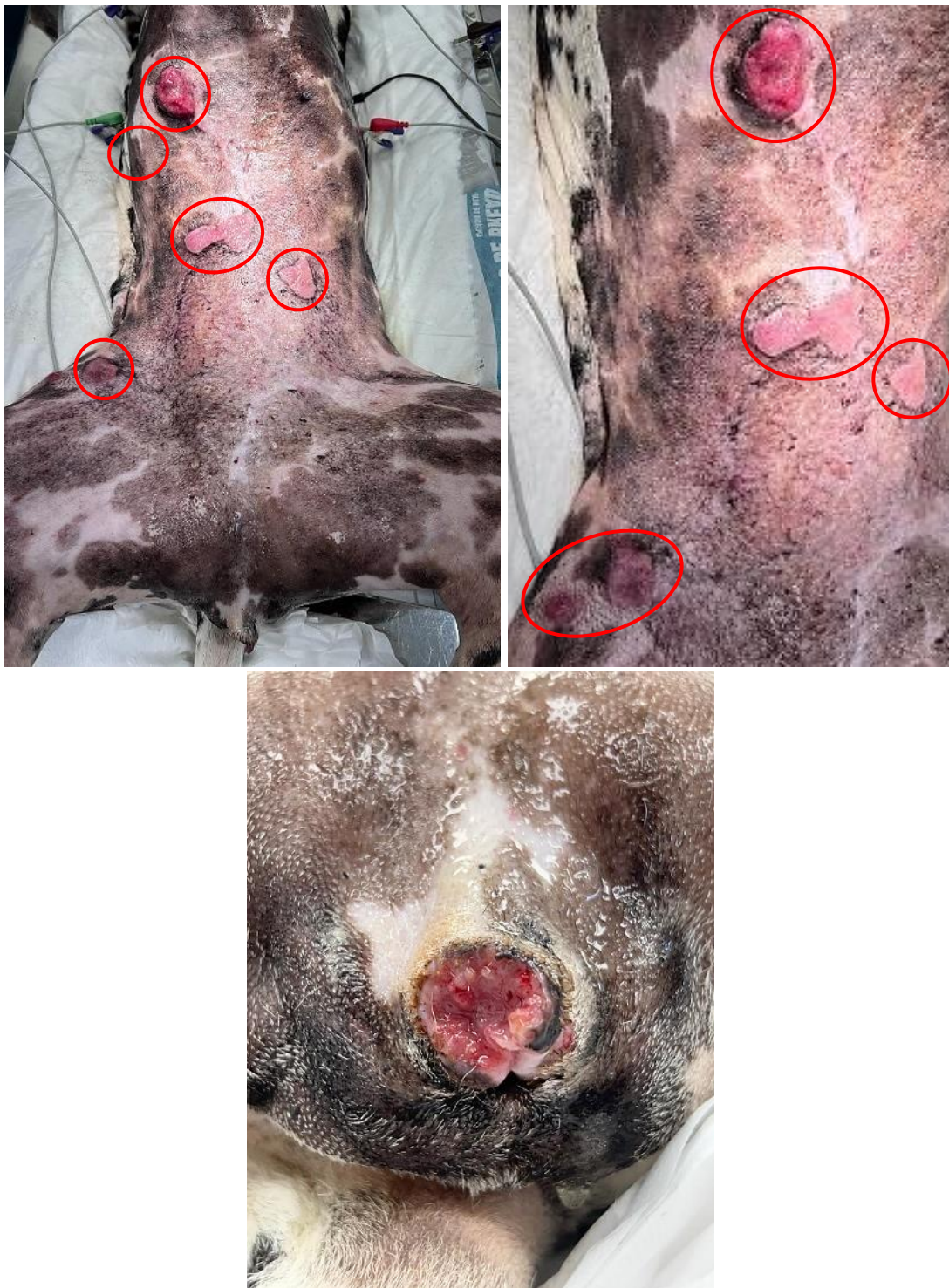
Nos resultados do eletrocardiograma e ecocardiograma não foram encontradas alterações. Já na urinálise, foram identificadas algumas alterações como, pH ácido, diminuição de densidade, proteinúria, presença de células de descamação, e presença de raros cilindros hialinos e granulados. Como o animal não possuía contraindicações para procedimentos anestésicos ou cirúrgicos, optou-se pela realização de biópsia incisional cutânea para confirmação do diagnóstico de CCE através de análise histopatológica, uma vez que a tutora não possuía o laudo do exame anterior.

A biópsia foi realizada no dia 29 de agosto de 2022, na qual a paciente se manteve estável durante todo o procedimento anestésico e cirúrgico. Foi realizada excisão de pele de duas regiões (abdominal e inguinal) de aproximadamente 1 a 2 cm de diâmetro. O resultado da avaliação histopatológica encontrou-se disponível no dia 19 de setembro de 2022, no qual confirmou-se o diagnóstico de CCE, apresentando alto grau de diferenciação (bem diferenciado), sem evidência de invasão vascular, com nível de infiltração em derme e pânículo e grau mitótico 4. A lesão inguinal excisada apresentou margens cirúrgicas livres. A partir dos

dados obtidos, a paciente foi classificada como T₂N₀M₀ no sistema de estadiamento TNM e classificada como estágio grau II no sistema de estadiamento clínico para CCE.

Após confirmação do diagnóstico de CCE, optou-se pela realização de ressecção cirúrgica das lesões tumorais remanescentes associada à EQT transoperatória como tratamento.

Figuras 13, 14 e 15: Lesões cutâneas em região abdominal, inguinal e vulvar no momento pré-operatório, registradas no dia 07 de outubro de 2022.



Fonte: Imagens cedidas pelo corpo clínico cirúrgico da Clínica Veterinária da PUC - Campinas.

O procedimento ocorreu no dia 07 de outubro de 2022, com planejamento prévio cirúrgico após identificação de 5 lesões, sendo 4 em abdômen e uma em vulva. As 3 lesões abdominais mediam cerca de 3 cm, 3,3 cm e 4 cm e a lesão em vulva acometia toda a região vulvar. A paciente se manteve com os parâmetros estáveis durante todo o procedimento anestésico, com exceção da FC que se encontrava elevada (115 bpm) no início da cirurgia, então optou-se pela administração de efedrina, que resultou em diminuição e estabilização da frequência cardíaca.

Foram realizadas 3 excisões cirúrgicas: duas em região abdominal e uma em vulva, com posterior aplicação de EQT. A primeira incisão em região abdominal foi feita em forma de elipse, mantendo 3 cm de margens de segurança em todas as direções, e abrangia 2 diferentes lesões que se encontravam próximas; e a segunda incisão, também feita com a técnica de elipse e mantendo 3 cm de margens cirúrgicas, abrangeu a terceira lesão abdominal. Após a incisão da pele e do SC com bisturi, os dois fragmentos teciduais foram excisados com auxílio de tesoura Metzenbaum e armazenados em cubeta para evitar contaminação da mesa cirúrgica. Em seguida, houve dissecação e remoção de subcutâneo e fáscia muscular das regiões tumorais excisadas. A terceira incisão ocorreu na região da vulva, onde houve dificuldade em realizar margens cirúrgicas adequadas, devido a anatomia da região. Foi realizada incisão de pele e SC com bisturi, dissecação com tesoura Metzenbaum, excisão do fragmento e armazenamento em cubeta.

Após as excisões, as regiões foram lavadas e umedecidas com soro fisiológico estéril, preparando o local para o recebimento da EQT. Foi aplicado o quimioterápico bleomicina de forma intravenosa em bolus, na dose de 15u/m^2 e, após 5 minutos, deu-se início aos pulsos elétricos. Os pulsos elétricos foram aplicados nas três regiões excisadas, realizados de maneira constante e sem pausas, com introdução das agulhas sempre na mesma profundidade ao longo de toda a extensão da ferida cirúrgica.

Figura 16: Aplicação de EQT transoperatória na região da ferida cirúrgica. Imagem registrada no dia 07 de outubro de 2022.



Fonte: Imagens cedidas pelo corpo clínico cirúrgico da Clínica Veterinária da PUC - Campinas.

Na síntese cirúrgica, foram empregadas as técnicas de cirurgia reconstrutiva, para fechamento adequado dos defeitos criados, utilizando novo pacote estéril de instrumentais cirúrgicos. Foi realizada dissecação subcutânea em túnel com tesoura Metzenbaum para alívio de tensão, seguida de suturas subcutâneas e suturas móveis para aproximação dos bordos das feridas e redução de espaço morto, com uso de fio absorvível monofilamentar. As feridas foram fechadas primeiramente com sutura contínua de padrão Cushing em subcutâneo com uso de fio absorvível monofilamentar e, em seguida, a pele foi fechada em sentido longitudinal e paralela ao sentido das linhas de tensão, dos centros para as extremidades longitudinais, com uso de fio nylon.

No pós cirúrgico, a paciente se recuperou de maneira estável e sem complicações e foi liberada para casa com as seguintes prescrições: Omeprazol 0,7mg/Kg (20mg totais) SID por 7 dias; Prednisolona 0,7mg/Kg (20mg totais) SID por 5 dias; Cloridrato de Tramadol 3,6mg/Kg (100mg totais) QID por 5 dias; Dipirona 18,2 mg/Kg (500mg totais) BID por 7 dias; e Cefalexina 21,9mg/Kg (600mg totais) BID por 7 dias. A tutora foi orientada quanto ao manejo e limpeza das feridas cirúrgicas e foi instruída quanto à importância de retirar o animal da

exposição solar, visto sua direta relação com o desenvolvimento de novas lesões cutâneas neoplásicas.

Figura 17: Sutura e ferida cirúrgica no pós-operatório, registrada no dia 10 de outubro de 2022.



Fonte: Imagens cedidas pelo corpo clínico cirúrgico da Clínica Veterinária da PUC - Campinas.

Três dias após a cirurgia, foram repetidos hemograma e bioquímico, os quais ainda se encontravam alterados, com presença de anemia normocítica normocrômica e hipoproteïnemia, e o paciente foi tratado com Hemolitan Gold 30g, na dose de 60g/animal/dia, com início no dia 10 de outubro de 2022. Em consulta de reavaliação clínica do animal após uma semana, a tutora relatou hiporexia e apetite mais seletivo como única alteração. Ao exame físico, o paciente se encontrava com mucosas levemente hipocoradas, linfonodo reativo em membro pélvico esquerdo e demais parâmetros dentro da normalidade; o hematoma em região de abdômen ventral era esperado em vista do procedimento de EQT. Repetiu-se os exames de hemograma e bioquímico sanguíneos (18 e 19 de outubro de 2022), nos quais ainda havia alterações: anemia normocítica normocrômica, importante trombocitopenia, hipoproteïnemia com hipoalbuminemia, aumento importante de Fosfatase Alcalina (FA), e aumento da enzima Aspartato Aminotransferase (AST).

No dia 24 de outubro de 2022, o animal retornou para avaliação pós-operatória e avaliação do resultado do exame histopatológico. O exame histopatológico confirmou novamente o diagnóstico de CCE, e as margens cirúrgicas de todos os fragmentos se

encontravam livres de células tumorais, sem invasão vascular e com nível de infiltração variando de derme profunda a panículo.

Neste dia, a paciente se encontrava em estado geral de saúde bom, sem alterações nos parâmetros avaliados no exame físico. Foram retirados os pontos da região abdominal, e mantidos os da vulva, uma vez que ainda se encontravam edemaciados e com rubor. Foi realizada coleta de sangue ambulatorial novamente para reavaliação de hemograma e bioquímico. Os resultados evidenciaram presença de leve anemia normocítica normocrômica, com anisocitose e policromasia; e aumento importante de FA, apenas.

Após 13 dias, a paciente retornou para remoção dos pontos da vulva e avaliação geral de saúde, sem qualquer alteração ao exame físico, apenas apresentando pequeno ganho de peso, condizente com sua melhora clínica. O Hemolitan Gold ainda estava sendo utilizado e foi realizado coleta de sangue para avaliação de hemograma e bioquímico novamente. O animal não apresentava mais anemia, nem alterações leucocitárias e plaquetas estavam dentro dos valores de referência. Além disso, a albumina também se encontrava normalizada, sendo a única alteração um leve aumento de FA. A paciente recebeu alta médica e a tutora foi orientada a manter os cuidados em relação à exposição solar, retornos a cada 3 meses para exames de imagem e retorno anterior a isso caso notasse qualquer alteração no animal.

Quatro meses depois, no dia 11 de março de 2023, a paciente retornou para atendimento com queixa de aparecimento de múltiplas novas lesões neoplásicas cutâneas em região de ventre, virilha e membros pélvicos, de características arredondadas, irregulares, eritematosas e sanguinolentas, com crescimento acelerado, presença de prurido, dor e incômodo. A tutora relatou que não conseguiu remover o animal da exposição solar como havia sido orientado. Refere que realizou controle adequado de ectoparasitas, vermifugação e vacinação do animal neste período. Ao exame físico, não foram identificadas alterações dos parâmetros analisados, visualizado presença de diversas lesões de diferentes tamanhos, com característica eritematosa, sanguinolenta e edemaciada em regiões ventral abdominal e torácica, face medial de membros pélvicos, virilha, pequena lesão em vulva, e uma importante lesão em face lateral de membro pélvico esquerdo. Não foram visualizadas lesões em face ventral de abdômen, no local onde foi aplicada EQT anteriormente.

Figuras 18, 19 e 20: (A1 e A2) Novas lesões cutâneas em região de membro pélvico esquerdo e virilha. (B) Ausência de lesões em região abdominal. Imagens registradas no dia 11 de março de 2023.



Fonte: Imagens cedidas pelo corpo clínico cirúrgico da Clínica Veterinária da PUC - Campinas.

No mesmo atendimento do dia 11 de março de 2023, foi realizado coleta de sangue para exame de hemograma e bioquímico, realização de radiografia torácica e ultrassonografia abdominal para nova pesquisa de metástases. Ao exame radiográfico, foi evidenciada a presença de área radiopaca, de formato arredondado, dorsal à oitava esternébra, com impressão

diagnóstica sugestiva de sobreposição de tecidos, tendo como diferencial diagnóstico neoformação. Ao exame ultrassonográfico, foi identificada a presença de formação heterogênea, em região abdominal caudal direita (à direita do ápice do corpo da bexiga), medindo em torno de 4,43 cm X 4,40 cm, compatível com neoformação.

Mediante à presença de nódulo intracavitário, havia indicação de realização de citologia guiada por ultrassonografia da neoformação. No entanto, ao hemograma, foi identificada novamente importante anemia, trombocitopenia e leucocitose, o que sugeriu a realização de teste de coagulograma e painel laboratorial para hemoparasitose. Após resultado do exame, foi constatado que o animal se encontrava positivo para erliquiose e deveria realizar o devido tratamento clínico para a infecção antes de qualquer procedimento cirúrgico ou biópsia das neoformações identificadas nos exames de imagem, por risco de hemorragia. A paciente iniciou o tratamento com Doxiciclina 7,4mg/Kg BID por 28 dias e após conclusão do tratamento, retornou à Clínica Veterinária para avaliação das neoformações. No dia 13 de maio, realizou-se punção aspirativa guiada por ultrassonografia da neoformação intra-abdominal identificada anteriormente e de nódulo sugestivo de formação neoplásica em região inguinal identificado neste retorno para avaliação citológica. Após a realização da biópsia, foi indicado o tratamento com analgésicos até a obtenção dos resultados dos exames e planejamento do próximo procedimento cirúrgico. Neste momento, o estadiamento da paciente foi reavaliado e modificado para T₃N₀M₁, se classificando como grau IV.

Figuras 21, 22, 23 e 24: (A1 e A2) Novas lesões cutâneas em região de vulva e membro pélvico esquerdo. (B1) Nova formação neoplásica em região inguinal. (B2) Realização da ultrassonografia para punção aspirativa da massa intra-abdominal e novo nódulo inguinal. Imagens registradas no retorno do dia 13 de maio de 2023.





Fonte: Imagens cedidas pelo corpo clínico cirúrgico da Clínica Veterinária da PUC - Campinas.

No dia 16 de maio de 2023, segundo relato posterior da tutora, o animal foi levado a um pronto atendimento veterinário com queixa de dor e dificuldade para urinar. O animal veio a óbito no dia 17 de maio de 2023, 273 dias (9 meses) após primeiro atendimento na Clínica Veterinária PUC-Campinas, alguns dias antes da disponibilização do resultado da citologia por punção, que foi sugestivo de carcinoma. Não foi realizada a necropsia para investigação da causa de morte.

5. DISCUSSÃO

A paciente do relato de caso possuía grandes áreas de pele e pelagem brancas e hábito de ficar exposta ao sol, fatores predisponentes para o desenvolvimento de CCE. Além disso, o hábito de lambedura das lesões também predispõe ao desenvolvimento das células neoplásicas e ulceração das lesões. De acordo com alguns estudos (CUNHA et al., 2023; WILLCOX et al., 2019), o desenvolvimento de CCE em áreas de pele branca exposta ao sol indica melhor prognóstico para a doença.

Embora a cirurgia oncológica seja amplamente indicada como abordagem terapêutica e tenha bom prognóstico para o tratamento do CCE, a paciente deste relato foi inicialmente diagnosticada com tumor mamário e tratada com mastectomia bilateral em duas etapas. Em vista disso, sua primeira intervenção cirúrgica não foi planejada e estudada como abordagem terapêutica para um tumor de pele, como o CCE e, por isso, não há garantias de que as margens cirúrgicas foram devidamente planejadas ou até mesmo que todas as lesões iniciais tenham sido removidas na primeira cirurgia, visto que a mastectomia em cadelas é frequentemente realizada em duas etapas. Desse modo, é provável que este primeiro procedimento cirúrgico tenha contribuído para a recidiva local rápida que o animal teve e, conseqüentemente, influenciou negativamente e de forma importante o prognóstico do caso, uma vez que a primeira excisão cirúrgica é a mais importante e com maior possibilidade de cura e, caso haja a recidiva, a chance de cura é consideravelmente diminuída (DALECK & DE NARDI, 2016).

Além disso, após o resultado do primeiro exame histopatológico (realizado fora da Clínica Veterinária da PUC-Campinas) com confirmação para CCE, não foram realizadas outras abordagens terapêuticas ou terapias adjuvantes, nem acompanhamento da paciente para acompanhamento das lesões e avaliação da evolução da doença, o que pode ter contribuído para a progressão negativa do caso.

De acordo com a literatura (CUNHA et al., 2023), a cirurgia oncológica associada à EQT se mostra altamente eficiente no tratamento e controle para o CCE, o que pode ser comprovado no relato descrito neste trabalho, uma vez que no local onde a excisão cirúrgica foi associada à aplicação de EQT (região de abdômen ventral), não houve recidivas de lesões neoplásicas e as margens avaliadas pelo exame histopatológico se encontravam livres de células tumorais.

No entanto, a ausência de controle por parte da tutora em relação à exposição solar do animal pode ser relacionada com o desenvolvimento de novas lesões neoplásicas em áreas anteriormente saudáveis. O aparecimento de novas lesões em áreas de pele e pelagem brancas

e a ausência de quaisquer alterações em áreas de pele e pelagem negras sugerem a direta relação entre a exposição solar e o desenvolvimento das alterações neoplásicas nas células escamosas nas áreas de risco da paciente. A ocorrência de múltiplas lesões em diversas regiões anatômicas ao mesmo tempo, como descrito no caso, é relatada como algo extremamente raro em certos estudos (AKHTARDANESH; VOSOUGH; MAHANI, 2022; MEUTEN, 2002), que descrevem que a forma multicêntrica da doença ocorre sem associação direta à exposição solar. No entanto, é relatada como comum e esperada por outros autores (CUNHA et al., 2023; WILLCOX et al., 2019).

Ademais, o animal deste relato apresentou uma massa neoplásica intra-abdominal de provável origem metastática, compatível com carcinoma na análise citológica, sendo a ocorrência de metástases descrita na literatura em torno de 13% (CUNHA et al., 2023). No entanto, nos estudos de casos realizados por Willcox et al. (2019) e Cunha et al. (2023), as taxas metastáticas reportadas foram de 22% e 34,6%, respectivamente, contrastando com o índice metastático mais baixo descrito em literatura. Diferente do observado em literatura, que os locais mais comumente afetados por metástases no CCE são linfonodos e pulmões (WILLCOX et al., 2019), a paciente deste relato apresentou uma massa neoplásica intra-abdominal (de possível origem metastática) de característica heterogênea, predominantemente hipoecogênica em região abdominal caudal (inguinal), caudal a bexiga, medindo em torno de 7,55 cm X 7,25 cm, em topografia de linfonodo ilíaco.

O tempo médio de sobrevida descrito para cães com CCE (com tumores em locais associados à exposição solar) pode ser de 180 dias (DOS ANJOS et al., 2019), 772 dias (CUNHA et al., 2023) e até 1004 dias (WILLCOX et al., 2019). No estudo de Willcox et al. (2019) e de Dos Anjos et al. (2019), a presença de metástases em linfonodos ou à distância não afetou o tempo de sobrevida da população canina avaliada, apesar do alto índice metastático observado; diferentemente da influência prognóstica observada no CCE humano. Além disso, o grau de invasão tecidual, vascular e linfática também não afetou o prognóstico e tempo de sobrevida dos cães analisados. No entanto, o alto número e tamanho de lesões cutâneas são importantes fatores que indicam pior prognóstico (CUNHA et al., 2023), compatível com o que foi observado na paciente deste relato, uma vez que o animal apresentava múltiplas lesões em diferentes regiões do corpo.

Outro fator importante a se considerar no prognóstico para o CCE é a intensidade a exposição solar, uma vez que países com menor incidência solar podem mascarar a taxa de recidiva local do tumor e de formação de novas lesões. Portanto, em países de alta incidência

solar, como o Brasil, pode-se considerar taxas mais altas de recidivas locais e formação de novas lesões tumorais devido a exposição solar importante.

É necessário salientar a importância do controle de ectoparasitas e o controle de outras doenças, principalmente as infectocontagiosas, em pacientes oncológicos, uma vez que estas são capazes de debilitar significativamente o estado geral de saúde do animal (DAGLI, 2015), como no caso da paciente deste relato, no qual o aparecimento de uma hemoparasitose ocasionou o atraso na realização da citologia guiada por ultrassonografia e, conseqüentemente, tardou o diagnóstico e a abordagem terapêutica no final do caso.

O animal do presente relato faleceu 273 dias após o primeiro atendimento e 222 dias depois da excisão cirúrgica associada à EQT. Não foi possível determinar com precisão a causa de morte do animal deste relato, sendo esta mais provavelmente atribuída ao estágio avançado da doença, pela presença da massa neoplásica intra-abdominal, ao alto número e tamanho das novas lesões cutâneas, à exposição solar crônica, à recidiva local inicial rápida (após a primeira intervenção cirúrgica de mastectomia) e o estado geral de saúde da paciente, que se encontrava instável.

Por fim, salienta-se neste trabalho a importância de haver mais estudos a respeito do CCE, uma vez que não há disponível ainda um *guide line* estabelecido para orientar a melhor conduta veterinária nesses casos.

6. CONCLUSÃO

O resultado do tratamento escolhido de excisão cirúrgica das lesões em associação com a EQT foi satisfatório, corroborando com os achados na literatura revisada, que mostram bons resultados e prognóstico com esta modalidade de tratamento.

A importância da remoção da exposição solar é crucial para o devido controle deste tumor cutâneo, visto que nova exposição está diretamente relacionada à aparição de novas lesões.

A desfavorável primeira abordagem cirúrgica pode ter contribuído significativamente para a ocorrência de recidiva local rápida e pior progressão do caso, evidenciando a importância do diagnóstico assertivo na fase inicial do câncer, possibilitando abordagens terapêuticas mais adequadas.

Destaca-se, ainda, o devido controle de ectoparasitas e controle sanitário em relação a doenças infectocontagiosas, uma vez que pacientes oncológicos são mais suscetíveis a estes quadros devido à queda da imunidade sistêmica, podendo haver progressão negativa precoce do quadro clínico devido associação de diferentes comorbidades com o câncer.

Além disso, ressalva-se a importância do acompanhamento do paciente e estadiamento da doença em diferentes momentos, visto que a progressão do quadro pode ocorrer em poucos meses e, sem o devido acompanhamento e controle do animal, há o declínio do prognóstico e do tempo de sobrevivência para o paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKHTARDANESH, Baharak; VOSOUGH, Dariush; MAHANI, Maziar Khalilizadeh. *A Rare Case of Multicentric Squamous Cell Carcinoma in an Old Boxer*. In: *The 2nd Regional Conference on Cow Comfort & Lameness 18-20 July 2022 University of Tehran, Iran*. 2022. p. 409.
- BRUNNER, C. H. M. Eletroquimioterapia. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª edição. Editora Roca, 2016, p. 249-259.
- CASTRO, Jorge Luiz Costa et al. Princípios e técnicas de cirurgias reconstrutivas da pele de cães e gatos (atlas colorido). **Curitiba: Medvep**, v. 1, p. 286., 2015.
- CEMAZAR, M.; SERSA, G.; FREY, W.; et al. *Recommendations and requirements for reporting on applications of electric pulse delivery for electroporation of biological samples*. **Bioelectrochemistry**, v. 122, p. 69–76, 2018.
- CLOVER, A. J. P.; DE TERLIZZI, F.; BERTINO, G.; et al. *Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous malignancy: outcomes and subgroup analysis from the cumulative results from the pan-European International Network for Sharing Practice in Electrochemotherapy database for 2482 lesions in 987 patients (2008 e2019)*. **European Journal of Cancer**, v. 138, p. 30-40, 2020.
- CUNHA, R. M. C. Carcinoma de células escamosas em cão: eletro quimioterapia associada ou não a cirurgia e correlação com a sobrevida. **Tese de doutorado: UFMG**. 2021.
- CUNHA, R. M. C. et al. *Canine squamous cell carcinoma: Electrochemotherapy association with surgery and correlation with overall survival*. **Veterinary and comparative oncology**, 10.1111/vco.12882. 6 Feb. 2023
- DAGLI, Maria Lucia Zaidan. **Oncologia Veterinária**. In: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2015. p. 1482-1828.
- DALECK, Carlos Roberto; DE NARDI, Andriago Barboza. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2016.
- DOS ANJOS, Denner S. et al. *Electrochemotherapy induces tumor regression and decreases the proliferative index in canine cutaneous squamous cell carcinoma*. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 15819, 2019.
- FERNANDO, Dandara Vieira Xavier; DE AZEVEDO, Sylvia Cristina Silva; OLIVEIRA, Valesca Oliveira. Carcinoma de células escamosas em cão: relato de caso. **Revista Saber Digital**, v. 9, n. 01, p. 115-128, 2016.
- FOSSUM, Theresa Welch. **Cirurgia de pequenos animais**. Elsevier Brasil, 2015.
- GEHL, J.; SERSA, G.; MATTHIESSEN, L. W.; et al. *Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases*. **Acta Oncologica**, v. 57, p. 874-882, 2018.
- MARTINS, Maria Isabel Mello et al. Cirurgia reconstrutiva com retalho cutâneo de avanço como técnica alternativa para tratamento de carcinoma de células escamosas em cães: relato de caso. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 22, n. 3-4, 2015.
- MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4. ed., Iowa: Iowa State Press, 2002, 778p.

- MINESHIGE, T. et al. *Increased expression of the stromal fibroblast-secreted periostin in canine squamous cell carcinomas*. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 80, n. 3, p. 473-479, 2018.
- MISDORP W. *The impact of pathology on the study and treatment of cancer*. In: Theilen GH, Madewell BR. **Veterinary Cancer Medicine**. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987. p. 53-70.
- SCHNEIDER, Lucas. **Carcinoma de Células Escamosas Cutâneo em Cães**. 2020. 29f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS, 2020.
- SPUGNINI, E. P.; BALDI, A. *Electrochemotherapy in veterinary oncology: state-of-the-art and perspectives*. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 49, n. 5, p. 967-979, 2019.
- TROSKO, J. E.; TAI, M. *Adult stem cell theory of the multi-stage, multi-mechanism theory of carcinogenesis: role of inflammation on the promotion of initiated stem cells*. In: DITTMAR, T.; ZAENKER, K. S.; SCHIMIDT, A. **Infection and inflammation: impacts on oncogenesis**. Karger, v. 13, p. 45-65, 2006.
- VILLALOBOS AE. *Pawspice: an end-of-life care program for terminal patients – suporte care for the cancer patients*. In: Withrow SJ, Vail DM. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4th ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2007. p. 327-33.
- WILLCOX, J. L. et al. *Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987-2017)*. **Veterinary and comparative oncology**, v. 17, n. 2, p. 130-138, 2019.
- WITHROW, Stephen J.; VAIL, David M.; PAGE, Rodney L. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology-E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2007.